Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1)

Vom 20. Februar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Februar 2025 (BAnz AT 31.03.2025 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Insulin icodec in der Fassung des Beschlusses vom 20. Februar 2024 zu dem Anwendungsgebiet „Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Insulin icodec

Beschluss vom: 20. Februar 2025
In Kraft getreten am: 20. Februar 2025
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Mai 2024):

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Februar 2025):

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Insulin icodec in Kombination mit Insulin aspart gegenüber Insulin degludec in Kombination mit Insulin aspart:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Detail beim spezifischen UE schwerwiegende Hypoglykämien.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ONWARDS 6: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart

Mortalität

Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart		Insulin degludec + Insulin aspart		Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Gesamtmortalität[b]					
	290	1 (0,3)	292	0 (0)	3,02 [0,12; 73,84]; 0,370

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-90) und dem Addendum (A25-02), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart			Insulin degludec + Insulin aspart			Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
akutes Koronar-syndrom[c]	290	1 (0,3)		292	2 (0,7)		0,50 [0,05; 5,52]; 0,683
Zerebro-vaskuläre Ereignisse[d]	290	2 (0,7)		292	1 (0,3)		2,01 [0,18; 22,09]; 0,602
Herzversagen[e]	290	1 (0,3)		292	0 (0)		3,02 [0,12; 73,94]; 0,370
Nieren-erkrankung im Endstadium	keine geeigneten Daten[f]						
diabetische Retinopathien	keine geeigneten Daten[g]						
	N[h]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Ände-rung zu Woche 52 MW (SE)[b]	N[h]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Ände-rung zu Woche 52 MW (SE)[b]	MD [95 %-KI]; p-Wert[i]
HbA1c [%][j]	270	7,59 (0,96)	−0,37 (0,05)	278	7,63 (0,93)	−0,54 (0,05)	0,17 [0,02; 0,31]; 0,021
Körpergewicht [kg] *(ergänzend dargestellt)*	273	78,65 (17,62)	1,25 (0,27)	279	77,10 (16,78)	1,67 (0,29)	−0,42 [−1,20; 0,37]; 0,296

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ONWARDS 6 nicht erhoben.

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse. Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart		Insulin degludec + Insulin aspart		Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert[a]
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	290	240 (82,8)	292	236 (80,8)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	290	24 (8,3)	292	21 (7,2)	1,15 [0,66; 2,02]; 0,683
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	290	2 (0,7)	292	1 (0,3)	2,01 [0,18; 22,09]; 0,602
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien					
PG < 54 mg/dl	keine geeigneten Daten[m]				
PG < 70 mg/dl	keine geeigneten Daten[m]				
schwere Hypoglykämien[k]	290	11 (3,8)	292	6 (2,1)	1,85 [0,69; 4,93]; 0,248
schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE)	290	8 (2,8)	292	1 (0,3)	8,06 [1,01; 64,00]; 0,018
diabetische Ketoacidosen (PT, UE)	290	1 (0,3)	292	0 (0)	3,02 [0,12; 73,84][l]; 0,370

a. Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés et al, 1994.
b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
c. umfasst folgende adjudizierte Ereignisse: alle Arten des akuten Herzinfarkts und instabile Angina Pectoris, welche Hospitalisierung erforderte
d. umfasst Schlaganfälle nach Adjudizierung folgender Ereignisse: Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (Episode einer fokalen oder globalen neurologischen Dysfunktion, verursacht durch Gehirn-, Rückenmarks-, oder retinaler Gefäßverletzung als Folge einer Blutung oder Ischämie, mit oder ohne Infarkt)
e. Durch den pU in Modul 4 C des Dossiers als Heart failure bzw. Herzinfarkt bezeichnet; aus den Studienunterlagen geht hervor, dass der Endpunkt folgende adjudizierte Ereignisse umfasst: neue Episode oder Verschlechterung bereits vorhandenen Herzversagens, welche zu einer dringenden, außerplanmäßigen Hospitalisierung oder dem Besuch einer Klinik / Praxis / Notaufnahme führte

Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten. Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschl...

f. In der Studie erfolgte keine dezidierte Erhebung von Nierenerkrankung im Endstadium.
g. In der Studie erfolgte keine dezidierte Erhebung von diabetischen Retinopathien.
h. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn (und zu Woche 52) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
i. ANCOVA-Modell, adjustiert für Behandlung, HbA1c-Wert bei Screening < 8 % (ja / nein), Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt (ja / nein) und geographische Region als feste Faktoren und dem Baseline-Wert als Kovariate; fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt
j. ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen
k. definiert über folgende Kriterien: erforderten die Hilfestellung medizinischen Fachpersonals zur Behandlung mit Glukagon oder Glukose i. v.; waren lebensbedrohlich; führten zu einem Krankenhausaufenthalt oder waren durch schwere neuroglykopenische Symptome gekennzeichnet
l. Berechnung des IQWiG: RR [95 %-KI] (asymptotisch)
m. Nach Angabe des pU wurde die Symptomerfassung möglicherweise nicht vollständig nachgehalten, obwohl dies gemäß CRF vorgesehen war, sodass insgesamt keine geeigneten Daten für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien vorliegen.

Verwendete Abkürzungen:
CRF: case report form; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

circa 161 750 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Awiqli (Wirkstoff: Insulin icodec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/awiqli-epar-product-information_de.pdf

Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, die mit Insulin icodec behandelt wurden, gab es ein erhöhtes Hypoglykämierisiko verglichen mit Insulin degludec (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation von Awiqli). Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 sollten nur mit Insulin icodec behandelt werden, wenn ein eindeutiger Nutzen von einer einmal wöchentlichen Dosierung erwartet wird. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec bei neu diagnostizierten insulinnaiven Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen

Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.
Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.

für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial[2] enthält insbesondere Informationen zur Anwendung von Insulin icodec bei einer einmal wöchentlichen Gabe sowie Warnhinweise zum Risiko von Verwechslungen mit anderen Insulinen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Insulin icodec	330,90 € - 992,69 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels:	
Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Insulin Icodec Insulin icodec Humaninsulin (Bolusinsulin) Insulin icodec + Humaninsulin (Bolusinsulin)	 330,90 € - 992,69 € 155,02 € - 465,06 € Summe: 563,43 € - 1 302,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Humaninsulin Humaninsulin (NPH-Insulin) Humaninsulin (Bolusinsulin) Humaninsulin (NPH-Insulin) + Humaninsulin (Bolusinsulin)	 155,02 € - 465,06 € 155,02 € - 465,06 € Summe: 387,55 € - 775,10 €
Langwirksame Insulinanaloga	
Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Insulin degludec Insulin degludec Humaninsulin (Bolusinsulin) Insulin degludec + Humaninsulin (Bolusinsulin)	 183,38 € - 550,14 € 155,02 € - 465,06 € Summe: 415,91 € - 860,18 €
Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Insulin detemir Insulin detemir Humaninsulin (Bolusinsulin) Insulin detemir + Humaninsulin (Bolusinsulin)	 311,78 € - 935,33 € 155,02 € - 465,06 € Summe: 544,31 € - 1 245,37 €
Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Insulin glargin	

[2] Aufklärungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen und für Patientinnen und Patienten, die das Arzneimittel Awiqli gegen Diabetes anwenden: https://www.ema.europa.eu/de/documents/medication-error/awiqli-measures-intended-reduce-risk-confusion-dosing-requirements_de.pdf [abgerufen am 11. Februar 2025].

Bitte beachten. Nutzenbewertungsverfahren umfasst mögliche Beschlüsse. Die geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlagen ist zu

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Insulin glargin Humaninsulin (Bolusinsulin) Insulin glargin + Humaninsulin (Bolusinsulin)	158,55 € - 475,66 € 155,02 € - 465,06 € Summe: 391,08 € - 785,70 €
Kurzwirksame Insulinanaloga	
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Insulin aspart</u> Humaninsulin (NPH-Insulin) Insulin aspart Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin aspart	 155,02 € - 465,06 € 158,55 € - 475,66 € Summe: 391,08 € - 785,70 €
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Insulin gluisin</u> Humaninsulin (NPH-Insulin) Insulin glulisin Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin glulisin	 155,02 € - 465,06 € 219,91 € - 659,72 € Summe: 452,44 € - 969,76 €
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Insulin lispro</u> Humaninsulin (NPH-Insulin) Insulin lispro Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin lispro	 155,02 € - 465,06 € 189,60 € - 568,80 € Summe: 422,13 € - 878,84 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Insulin icodec	Blutzuckerteststreifen Lanzetten	18,70 € - 56,11 € 1,09 € - 3,28 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels:		
Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	393,11 € 23,00 € 142,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	524,14 € - 786,21 € 30,66 € - 45,99 € 189,80 € - 237,25 €
Insulin degludec + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	524,14 € - 786,21 € 30,66 € - 45,99 € 189,80 €

Bitte ... umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte ... der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Jahr
Insulin detemir + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	524,14 € - 786,21 € 30,66 € - 45,99 € 189,80 € - 237,25 €
Insulin glargin + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	524,14 € - 786,21 € 30,66 € - 45,99 € 189,80 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin aspart	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	524,14 € - 786,21 € 30,66 € - 45,99 € 189,80 € - 237,25 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin glulisin	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	524,14 € - 786,21 € 30,66 € - 45,99 € 189,80 € - 237,25 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin lispro	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	524,14 € - 786,21 € 30,66 € - 45,99 € 189,80 € - 237,25 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

<u>Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1</u>

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.